

⑤Int.Cl.⁴ C 07 H 17/065 17/07
 // A 61 K 31/70 ADP 7417-4C 7417-4C 7431-4C
 ④公開 平成1年(1989)12月8日
 審査請求 未請求 請求項の数 1 (全7頁)

④発明の名称 クロマノール配糖体

②特 願 昭63-136701

B4

②出 願 昭63(1988)6月3日

⑦発明者	吉岡	孝雄	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑦発明者	藤田	岳	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑦発明者	中村	皖一	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑦発明者	笹原	邦宏	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑦発明者	堀越	大能	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑦発明者	木下	武	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑦発明者	桑野	晴光	東京都品川区広町1丁目2番58号	三共株式会社内
⑦出願人	三共株式会社			東京都中央区日本橋本町3丁目5番1号
⑦代理人	弁理士 大野 彰夫			

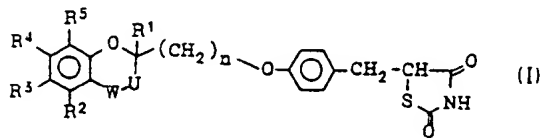
明 細 書

1. 発明の名称

クロマノール配糖体

2. 特許請求の範囲

一般式

(式中、R¹は水素原子またはアルキル基を示す。

R², R³, R⁴およびR⁵のうち一つは、O-アシル化および/またはエステル化されていてもよい糖残基(グリコシド基)を示し、他は、同一または異なつて、水素原子、アルキル基、低级アルコキシ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ホルミル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、脂肪族アシル基、芳香族アシル基またはシアノ基を示す。

Wはメチレン基、カルボニル基または式

>C=N-OV基

(式中、Vは水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、置換基を有していてもよいアルキル基、または前記の糖残基に対応するグリコシル基を示す。)を示す。

Uはメチレン基を示すが、Wがカルボニル基または式 >C=N-OV基

(式中、Vは前述したものと同意義を示す。)を示すときには、UはR¹と共に二重結合を形成してもよく、またUはWと共に二重結合を形成してもよい。

□は1乃至3の整数を示す。)で示されるクロマノール配糖体又はその塩。

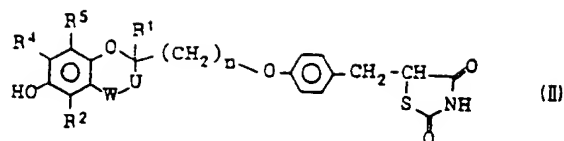
3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は血糖降下作用を示す医薬として有用な新規クロマノール配糖体に関するものである。

従来の技術および本発明の目的

本発明者等は、さきに一般式



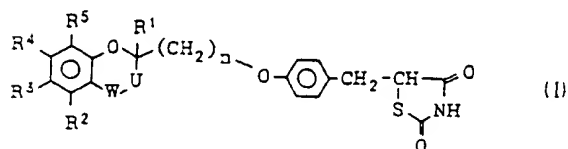
(式中、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 U 、 W および \square は後述するものと同意義を示す。)を有する化合物が血糖降下作用を表わすことを見出した。

(特開昭60-51189号、特開昭61-36284号および特開昭62-5980号)

今回、一般式(III)に対応する、後記一般式(I)で表わされる該配糖体が、遺伝的高血糖症動物において著明な血糖低下作用を示すことを認めて、本発明を完成した。

発明の構成

本発明は、一般式



(式中、 R^1 は水素原子またはアルキル基を示

を示すときには、 U は R^1 と共に二重結合を形成してもよく、また U は W と共に二重結合を形成してもよい。

\square は1乃至3の整数を示す。)で示されるグロモノール配糖体又はその塩に関するものである。

前記一般式(I)で示される該配糖体において、糖残基(グリコシド基)およびグリコシル基は、アラビノース、リボース、キシロース、グルコース、2-デオキシグルコース、ガラクトース、マンノース、セロビオース、マルトース、ラクトースのような糖またはそのアシル誘導体、並びに対応するグルクロン酸、ガラクトツロン酸のようなクロン酸またはそのアシル誘導体およびエステル類の当該部分を示す。

R^1 、 R^2 、 R^5 または V がアルキル基である場合には、該アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、1,3-ジメチルブチル、ヘプチル、オク

す。

R^2 、 R^3 、 R^4 および R^5 のうち一つは、0-アシル化および/またはエステル化されていてもよい糖残基(グリコシド基)を示し、他は、同一または異なつて、水素原子、アルキル基、低級アルコキシ基、ニトロ基、置換基を有していてもよいアミノ基、ホルミル基、カルボキシ基、アルコキシカルボニル基、置換基を有していてもよいカルバモイル基、置換基を有していてもよいチオカルバモイル基、脂肪族アシル基、芳香族アシル基またはシアノ基を示す。

W はメチレン基、カルボニル基または式
 $>C=N-OV$ 基

(式中、 V は水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基、置換基を有していてもよいアルキル基、または前記の糖残基に対応するグリコシル基を示す。)を示す。

U はメチレン基を示すが、 W がカルボニル基または式
 $>C=N-OV$ 基

(式中、 V は前述したものと同意義を示す。)

チル、1-メチルヘプチル、2-エチルヘキシルのような炭素数1乃至8個を有するアルキル基を、 R^3 または R^4 がアルキル基である場合は、該アルキル基としてはメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、1,1-ジメチルブチル、1,3-ジメチルブチル、ヘプチル、オクチル、1-メチルヘプチル、2-エチルヘキシル、1,1,3,3-テトラメチルブチル、デシルのような炭素数1乃至10個を有するアルキル基をあげることができる。

V が置換基を有するアルキル基を示す場合、該置換基としてはフェニル基、p-メチルフェニル基、m-クロロフェニル基、o-メトキシフェニル基のような置換基を有していてもよいアリール基若しくは、カルボキシ基、エトキシカルボニル基、i-ブトキシカルボニル基のようなアルコキシカルボニル基をあげることができる。

R², R³, R⁴ および / または R⁵ がアシル基である場合、糖部分の水酸基が O - アシル化されている場合並びに W がアシル基を示す場合、当該アシル基としてはアセチル基のような脂肪族アシル基、ベンゾイル基、p - メチルベンゾイル基のような置換基を有していてもよい芳香族アシル基またはニコチノイル基のような複素環アシル基をあげることができる。

R², R³, R⁴ および / または R⁵ がアルコキシ基である場合並びに糖部分のカルボキシ基がアルキルエステル化されている場合のアルコキシ部分としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、s - ブトキシ、1 - ブトキシおよび t - ブトキシをあげることができる。

R², R³, R⁴ および / または R⁵ が置換基を有していてもよいアミノ基、同カルバモイル基または同チオカルバモイル基の場合、当該アミノ基としてはアミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、メチルエチルアミノ、フェニルアミノ、

ジフェニルアミノ、4 - メチルフェニルアミノ、ベンジルアミノのような脂肪族アミノ基、芳香族アミノ基および芳香脂肪族アミノ基、1 - ピロリジニル、ピペリジノおよびモルホリノのような脂環式アミノ基、アセトアミド、ベンツアミドのような脂肪族もしくは芳香族アシルアミノ基をあげることができる。

本発明のクロマノール配糖体(II)の具体的な化合物としては、たとえば次の化合物を上げることができるが、本発明はこれらによつて限定されるものではない。

表中における略号を以下に示す。

Me = メチル基

Et = エチル基

Pr = プロピル基

iPr = イソプロピル基

Bu = ブチル基

sBu = s - ブチル基

tBu = t - ブチル基

Pa = ペンチル基

Hx = ヘキシル基

DMB = 1,3 - ジメチルブチル基

Hp = ヘプチル基

Oc = オクチル基

TMB = 1,1,3,3 - テトラメチルブチル基

Ph = フェニル基

Ac = アセチル基

glu = β-D-グルコース残基 (β-D-Glucopyranosyloxy-)

gal = β-D-ガラクトース残基 (β-D-Galactopyranosyloxy-)

cel = セロビオース残基 (4-O-β-D-Glucopyranosyl-β-D-glucopyranosyloxy-)

man = D - マンノース残基 (α-D-Mannopyranosyloxy-)

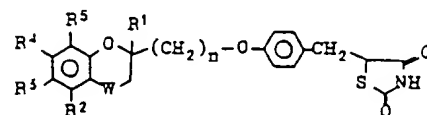
mal = マルトース残基 (4-O-α-D-Glucopyranosyl-β-D-glucopyranosyloxy-)

lac = ラクトース残基 (4-O-β-D-Galactopyranosyl-β-D-glucopyranosyloxy-)

glu-u = β-D-グルクロン酸残基 (β-D-

Glucopyranuronosyloxy-)

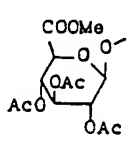
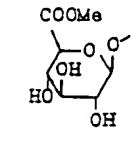
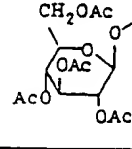
gal-u = カラクツロン酸残基 (β-D-Galactopyranuronosyloxy-)



(II)

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	n
1	Oct	H	glu	tBu	H	CH ₂	1
2	Me	Me	glu	Me	Me	CH ₂	1
3	H	H	gal	tBu	H	CO	1
4	Me	H	cel	TMB	H	CH ₂	2
5	Me	Me	man	Me	Me	CH ₂	1
6	Me	H	mal	NO ₂	H	CH ₂	1
7	iBu	H	lac	NHPh	H	CH ₂	1
8	Me	Me	glu-u	Me	Me	CH ₂	1
9	Me	Me	glu-u	Me	Me	CO	1
10	Me	Me	glu-u	Me	Me	C=NOH	1

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	n
11	Me	Me	glu-u	Me	Me	C=N-OCH ₂ COOH	1
12	H	H	glu-u	H	H	CO	3
13	OC	Me	glu-u	CN	Me	CH ₂	1
14	Me	H	glu-u	tBu	H	CH ₂	2
15	Hx	H	glu-u	TMB	H	CO	1
16	Pn	Me	glu-u	EtO	Me	$\text{C}=\text{N}-\text{O}-\overset{\text{Me}}{\underset{\text{Me}}{\text{C}}}-\text{COOEt}$	1
17	Bu	Pr	glu-u	MeCO	Hp	CH ₂	1
18	Et	OC	glu-u	COOH	Me	CO	1
19	sBu	Me	glu-u	COOMe	Me	C=NOH	1
20	iPr	Me	glu-u	CONMe ₂	Me	C=N-glu-u	1
21	DMB	Me	glu-u	CSNHPb	Me	C=N-O-COPh	1
22	Me	Me	glu-u	glu-u	Me	CH ₂	1

№	R ¹	R ²	R ³	R ⁴	R ⁵	W	n
23	Me	Me		Me	Me	CH ₂	1
24	Me	Me		Me	Me	CH ₂	1
25	Me	Me		Me	Me	CH ₂	1

本発明の化合物(I)において、さらに好適な化合物としては、R¹、R²およびR⁵は同一または異なつてメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチルのような炭素数1乃至4のアルキル基であり；R³はグルクロン酸のようなクロン酸の残基あるいはそのエステル誘導体で示される

残基、特にグルクロン酸残基あるいはそのメチレンエステル誘導体で示される残基であり；R⁴はメチル、エチル、プロピル、ブチル、イソブチルのような炭素数1乃至4のアルキル基であり；Wはメチレン基またはカルボニル基、特にメチレン基であり；Uはメチレン基であり；そしてnは1である。

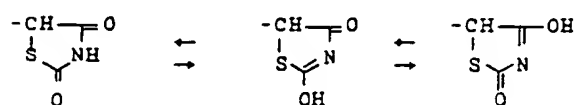
本発明の前記一般式(I)で表わされる目的化合物は、常法に従つて薬理上許容し得る無毒性塩とすることができるが、そのような塩として例えばリチウム、ナトリウム、カリウムのようなアルカリ金属の塩；カルシウム、バリウムのようなアルカリ土類金属の塩；アルミニウム塩；あるいはリジン、アルギニンのような塩基性アミノ酸の塩などをあげることができる。また、塩がたとえばアルカリ金属の塩を示すときには、そのモノ塩若しくはジ塩の形にすることができる。

なお、前記化合物(I)において、Uがメチレン基である場合はクロマン環の2位およびチアゾ

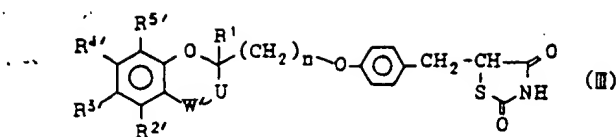
リジン環5位の炭素原子がそれぞれ不斉炭素原子であり、それらに基づく各異性体もまた本発明の化合物に包含される。また、前記化合物(I)において、UとR¹で二重結合を構成する場合はチアゾリジン環5位の炭素原子が不斉炭素原子であり、それらに基づく異性体もまた本発明の化合物に包含される。

糖残基(グリコシド基については、そのピラノシンの2, 3, 4, 5および6位はいずれも不斉炭素原子であるが、それらに基づく各異性体もまた本発明の化合物に包含される。

さらに、化合物(I)のチアゾリジン部分については、以下に示すような互変異性体が考えられるが、これらを単一の一般式(I)で表現する。



本発明の前記一般式(I)を有するクロマンール配糖体は、一般式



(式(III)中、 R^1 、 U および n は前述と同意義を示し、 $R^{2'}$ 、 $R^{5'}$ 、 $R^{4'}$ および $R^{5'}$ のうち一つは、水酸基を示し、他は前述したものと同意義を示し、 W' はメチレン基、カルボニル基または式

$$>C=NOV'$$

(式中、 V' は水素原子、脂肪族アシル基、芳香族アシル基または置換基を有していてもよいアルキル基を示す。)で示される基を示す。)で示されるクロマノール化合物と一般式



(式(N)中、 Gly は前記O-アシル化およびエステル化されたグリコシル基を示し、 X はハロゲン原子またはアシルオキシ基を示す。)で示される糖化合物とを、公知のフェノール配糖体の合成法、例えば特開昭61-30594号明細書に示される反応条件に準じて反応せしめるこ

におこなわれることが好ましく、反応は通常数mmHg乃至数十mmHgの圧力下で実施される。反応温度は特に限定はないが、通常は50乃至100℃の加温下が好適である。反応時間は反応温度によつても異なるが、通常は10分間乃至10時間である。本反応において溶媒を使用する場合、トルエン、キシレンのような芳香族炭化水素類、ニトロベンゼンのようなニトロ化合物があげられ、ニトロベンゼンが好適である。化合物(III)と化合物(N)の使用モル比は特に限定はないが、化合物(N)1モルに対して、クロマノール化合物(III)は1モル乃至10モル、好適には2モル乃至4モルである。

反応終了後、目的化合物は常法に従つて、反応混合物から採取される。たとえば、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、単離することができる。

また、所望により、糖部分のアシルオキシ結合およびウロン酸部分のエステル結合の加水分解をおこなうことができる。溶剤としてはたとえ

とによつて製造される。化合物(N)において、置換基 X およびO-アシル基の好適なものはアセトキシ基のような低級脂肪族アシルオキシ基であり、エステル基の好適なものはメチルエステルのような低級アルキルエステルである。化合物(N)の具体的なものとしては、同特許公開公報に示される β -D-マンノピラノースペンタ-O-アセテート、 β -D-マルトピラノースオクタ-O-アセテート、 β -D-ラクトピラノース α -D-オクタ-O-アセテート、 α -もしくは β -D-グルコピラノースペンタ-O-アセテートもしくはJ. Am. Chem. Soc., 77, 3310 (1955)に示される1,2,3,4-テトラ-O-アセチル- β -D-グルコピランウロン酸メチルをあげることができ、該ウロン酸メチルが好適に使用される。

本反応を実施するに当つて、触媒としてパラトルエンスルホン酸のような有機酸を使用することが好ましく、また脱HX(X は前述と同意義を示す。)反応を促進するため、反応は減圧下

で、含水もしくは無水のメタノール、エタノールのような低級アルコールがあげられ、含水メタノールが好適であり、塩基としては4乃至10当量、好ましくは5乃至6当量の水酸化ナトリウム、水酸化カリウムのような水酸化アルカリがあげられる。

反応温度は特に限定はないが、通常-10℃乃至40℃が好適である。反応時間は反応温度、溶剤の種類によつて異なるが、通常10分間乃至10時間である。

反応終了後、目的化合物は常法に従つて、反応混合物から採取される。通常、塩基性の反応混合物を弱酸性物質、たとえば炭酸ガスなどによつて中和し、得られた粗生成物は、通常の方法、たとえば、シリカゲルカラムクロマトグラフィーなどによつて精製することができる。

発明の効果

本発明の前記一般式(I)を有するクロマノール配糖体は、遺伝的高血糖症動物を用いた抗糖尿病作用薬理試験において、有意な薬効を表明した。

前記一般式(I)を有する化合物およびその薬理上許容される塩は、糖尿病およびそれらの合併症の治療を目的とする抗糖尿病剤として有用である。その投与形態としては例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、シロップ剤などによる経口投与方法あるいは皮下注射、静脈内注射などの注射剤、点眼剤若しくは坐剤等による非経口投与方法があげられる。その投与量は投与方法、症状、年齢などによつて異なるが、例えば経口投与では成人に対して1日30mg乃至3gであり、これを2乃至3回に分けて投与することができる。

以下に実施例をあげて本発明をさらに具体的に説明する。

実施例 1

2,3,4 - トリ - O - アセチル - 1 - O - { 2 - (4 - (2,4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イルメチル) フエノキシメチル } - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマン - 6 - イル } - β -D-グルコピランウロン酸メチル

2.049 (3H, s.),
2.059 (3H, br.),
2.109 } (3H, s.),
2.111 }
2.137 (3H, br.),
2.173 (3H, br.),
2.600 (2H, m.),
3.106 (1H, dd., J=14.0および9.2 Hz),
3.441 (1H, dd., J=14.3および4.0 Hz),
3.680 } (3H, s.),
3.690 }
3.849 (1H, d., J=9.8 Hz),
3.875 (1H, d., J=9.2 Hz),
3.954 } (1H, d., J=9.2 Hz),
3.964 }
4.494 (1H, dd., J=9.5および3.9 Hz),
4.750 (1H, d., J=7.6 Hz),
5.236 (1H, dd., J=9.8および8.8 Hz),
5.317 (1H, dd., J=9.6および8.8 Hz),
5.344 (1H, dd., J=9.7および7.7 Hz),
6.868 (2H, d., J=8.5 Hz),

5 - (4 - (6 - ヒドロキシ - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマン - 2 - イルメトキシ) ペンシル) - 2,4 - チアゾリジンジオン 3.10g、1,2,3,4 - テトラ - O - アセチル - β -D-グルコピランウロン酸メチル 9.8g、p-トルエンスルホン酸・一水和物 1.0gおよびニトロベンゼン 87mlの混合物を20mmHgの減圧下、85℃で4時間加熱攪拌した。次いで、1.2gのシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、ベンゼン、ベンゼン：酢酸エチル=100：1乃至3：1で溶出した。該4：1溶出液よりカaramel状の目的物 4.6g (収率23%)を得た。

シリカゲル薄層クロマトグラフィーによる R_f 値 (展開溶剤：ベンゼン：酢酸エチル=4：1) = 0.19

NMR スペクトル (500 MHz, δ ppm, $CDCl_3$):

1.404 (3H, s.),
1.89 (1H, m.),
2.1 (1H, m.),
2.016 (3H, s.),

7.126 (2H, d., J=8.6 Hz),

7.982 (1H, br.).

FAB マススペクトル (m/e): 780 (M^+ +Na),
757 (M^+).

実施例 2

1 - O - { 2 - (4 - (2,4 - ジオキソチアゾリジン - 5 - イルメチル) フエノキシメチル } - 2,5,7,8 - テトラメチルクロマン - 6 - イル } - β -D-グルコピランウロン酸 (以下グルコナイドと略す。)

実施例1で得た当該ウロン酸メチル 3.9gをメタノール 150mlにとかし、氷冷下にかきまぜながら2.4重量%のカ性ソーダ水溶液 26.3gを滴下した。次いで室温で1時間かきまぜたのち、炭酸ガスを吹きこんだ。減圧下にメタノールを留去し、得られた残渣にシリカゲル 50mlおよびベンゼン 150mlを加えた。減圧下にベンゼンと水を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。酢酸エチル：酢酸=5：1溶出液を減圧下に濃縮し、得られた

残渣を酢酸エチルにとかし水洗、次いで無水硫酸ナトリウムで乾燥した。減圧下に酢酸エチルを留去し、淡黄色カaramel状の生成物を得た。これに精製水を加え、ゼリー状の固体とした。これを超遠心分離し、次いで五酸化磷上で減圧下に乾燥し、淡黄色粉末状の目的とするグルクロナイド1.5水和物1.85g (Y=55.7%)を得た。

生成物の確認

i) 実施例2で得られたグルクロナイドと5-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンの生体における代謝物であるグルクロナイドとはHPLCの保持時間が完全に一致した。

ii) 実施例2で得られたグルクロナイドをE-Coli由来の β -グルクロニダーゼで処理すると、定量的に5-[4-(6-ヒドロキシ-2,5,7,8-テトラメチルクロマン-2-イルメトキシ)ベンジル]-2,4-チアゾリジンジオンを与え